

PROSJEKTOPPGAVE I MEDISIN:

KUNNSKAP FRA MTA-STUDIEN:

ET KRITISK BLIKK PÅ DEN NORSKE

VEILEDEREN I DIAGNOSTIKK OG BEHANDLING

AV ADHD.

Skrevet av Hanne Høilund og Janne Valen-Sendstad.

Veileder: Professor i barne- ungdomspsykiatri, Berit Grøholt.

Innhold:

Abstract.....	s 3
Forklaring av ord og uttrykk	s 4
Innledning.....	s 5
Metode.....	s 13
Resultater.....	s 15
Diskusjon.....	s 23
Begrensninger.....	s 31
Referanseliste.....	s 32

Abstract

Objective:

To evaluate if the Norwegian guide to diagnosis and treatment of ADHD has included the results from the MTA-study. To find out what the results of the MTA-study can tell us about how we should perform treatment of ADHD today.

Background:

We have been wondering about what the best treatment for ADHD is for a long time. We have in particular wanted to look at the empirical on behaviour treatment vs medication, and if the combination of these has advantages over the two alone. MTA was the only long term study of this theme, and therefore we chose to focus our work on articles published by the MTA-cooperative group.

Method:

We chose to do a literature study. We used Pubmed and performed the search for ADHD, MTA-study and NIMH. We found that the MTA-cooperative group had published so many studies that we had to make some exclusion criteria to adjust the material to our capacity. We read the articles we chose and also read the Norwegian guide to diagnosis and treatment of ADHD.

Results:

After 14 months the MTA-study showed statistically significant superior effect of treatments which included intensive, monitored medication versus the treatments that did not include this. The difference in improvement of ADHD-symptoms between the groups that received intensive, monitored medication and the groups that did not, had diminished by 50 percent after 24 months but was still statistically significant. The 3 year follow up-studies showed that everyone that received treatment improved from baseline on ADHD-symptoms and there were no statistically significant differences between the groups. Some of the additional studies give a more nuanced view on these results. The most important finding is that there is additional improvement when a multimodal approach is used, especially for some subgroups.

Conclusion:

The authors of the Norwegian guide to diagnosis and treatment of ADHD only used one small study from the MTA-group. The reference list did not contain the main MTA-studies at all. We found that the Norwegian guide was broad and not precise. It leaves the decision on how to treat ADHD up to the clinician. We conclude that the Norwegian guide would benefit from including a more precise strategy on use of medication in the treatment of ADHD. When, how and who shall try medication and/or multimodal treatment?

Forklaring av ord og uttrykk:

Prediktor – faktorer som er til stede fra start og som kan påvirke utfall uavhengig av behandlingsmetode. Bestemmes ved utgangspunktet, før randomisering.

Moderator- Subgrupper definert ut ifra karakteristika som er til stede ved baseline; dvs faktorer som er til stede fra start og som kan påvirke utfallet ulikt ved de forskjellige intervensjonene. Bestemmes ved utgangspunktet, før randomisering.

Mediator- Ulike erfaringer under behandlingen; dvs faktorer som oppstår underveis i en studie og som kan påvirke utfall av de ulike intervensjonene.

Post Hoc- hypotesen man tester lages etter studiematerialet er innhentet og var ikke definert a priori. Resultater av Post Hoc studier må tolkes med forsiktighet, da metoden gir økt usikkerhet ("fisketur").

Innledning:

Problemstillingene vi tar for oss i denne oppgaven er: 1) Hva har man funnet ut i Multimodal Treatment of ADHD- study (MTA-studien)? 2) Er de norske retningslinjene i tråd med funnene i MTA-studien?

Vi fattet interesse for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) i psykiatriterminen. Barn med ADHD er en stor pasientgruppe, og det finnes mange ulike behandlingsalternativer. Vi lærte at en stor andel har god effekt kun av medikasjon. Det var overraskende for oss. Er det så enkelt at det kan kureres med medisiner? Hva er det som gir best resultater på lang sikt? Avtar effekten når man slutter på medisiner? Hvilke tilleggsbehandlingsalternativer er de beste? Kan man også få effekt kun av psykologiske metoder? Hvordan kan behandlingseffekten vedlikeholdes etter avslutning? Eller er det nødvendig med livslang behandling?

Barn med ADHD har vansker med å forholde seg til venner. Generelt er dårlige venneforhold prediktor for dårlige langtidsutfall som tilpasningsproblemer og sosiale avvik. ADHD og kameratproblemer kombinert er altså assosiert med negative langtidskonsekvenser (6). Vi har begge observert barn med diagnosen ADHD som har vært fortvilet over avvisning fra klassekamerater. Dette har gitt et ønske om å sette oss inn i hvordan man på best mulig måte kan hjelpe disse barna til en bedre sosial fungering.

Vi gjorde søk i PubMed og Cochrane og fant raskt at MTA-studien var nøkkelen til våre spørsmål: "A 14- Moth Randomized Clinical Trial Of Treatment Strategies For Attention-Deficit Hyperactivity Disorder" fra 1999. Vi fant to oppfølgingsstudier, gjort etter 24 og 36 måneder. I tillegg kom det opp en rekke småstudier gjort i forbindelse med MTA. I MTA-studien ble det stilt mange av de samme spørsmålene vi brant inne med. Hvordan er behandlingsresponsen av langtidsmedikasjon i forhold til adferdsterapi? Er det tilleggseffekter dersom disse brukes sammen? Hva er effekten hvis medisiner gis i et systematisk gjennomarbeidet behandlingsprogram i forhold til varierende praksis fra behandler til behandler?

Ingen tidligere representative studier har sammenlignet langtidseffekten av medikamentell behandling versus adferdsterapi. Det finnes kun slike studier gjort på tidsrom under fire måneder (18).

I Norge ble det i 1997 tillatt med utprøvende sentralstimulerende medikamentell behandling for voksne med hyperkinetiske forstyrrelse/ ADHD. Tall fra resepterregisteret viser økende bruk av ADHD-medikamenter. I 2004 i alle aldersgrupper brukte 11878 personer i Norge ADHD-medikament, det har økt hvert år. I 2007 var antallet omtrent doblet til 21901. Denne økningen finnes imidlertid mest hos de eldre aldersgruppene. I aldersgruppen 0-9 år har det økt fra 1806 til 2177 i samme tidsrom. For de mellom 10 og 19 år har tallene økt fra 7456 til 12446 (4).

Kort oppsummert viser hovedstudien fra MTA-gruppen at optimal behandling med medikamenter, som regel Metylfenidat, er den mest effektive behandlingsformen for ADHD kjernesymptomer, skoleprestasjoner og sosial fungering. Optimal medisinerings i kombinasjon med psykososiale tiltak gir tilleggseffekt på visse områder. For at den positive effekten skal vedvare, er det nødvendig med gode rutiner for oppfølging over tid. MTA-studien strakk seg over 14 måneder. Vi vil i oppgaven uttype resultatene i hovedstudien og oppfølgingsstudiene. Det gjenstår fremdeles å se de virkelige langtidseffektene. Vi snakker her bare om en oppfølging over 3 år.

Definisjon:

ADHD har tre kjernesymptomer; konsentrasjonsproblemer, hyperaktivitet og impulsivitet. Hyperkinetisk forstyrrelse/ ADHD klassifiseres noe forskjellig i de to diagnosesystemene ICD-10 og DSM-IV. ICD-kriteriene er snevrere og inneholder hyperkinetisk adferdsforstyrrelse med undergrupper. Her må kriterier for alle de tre kjernesymptomene oppfylles. Dette er ikke nødvendig i DSM-IV-systemet. Her klassifiseres ADHD i uoppmerksomhet og/ eller hyperaktivitet og impulsivitet slik at vi får følgende undergrupper: kombinert type, overveiende uoppmerksomhet og overveiende hyperaktivitet/ impulsivitet. Felles for de to systemene er varighet minst seks måneder med debut før fylte 7 år. Symptomene skal også være tilstede i to eller flere ulike situasjoner i dagliglivet (14).

Forekomst:

Prevalenstillene spriker. Nyeste forskning i Norge på området, Bergensstudien, anslår en lavere prevalens enn tidligere antatt i Norge og sammenlignet med andre land (5). Forfatterne viser til flere forklaringsmodeller. Strengere diagnosekriterier, snever aldersgruppe og den generelle høye norske sosioøkonomiske statusen kan kanskje forklare prevalensen på 1,74 % i Bergensstudien (5) mot den norske veiledningens prevalens på 3-5 % avhengig av klassifikasjonssystem (ICD 10 3-6 %, DSM- IV 4-8 %) (14).

ADHD er i Norge den tredje vanligste psykiatriske sykdom hos barn og unge. Vanligst er emosjonelle lidelser og adferdsforstyrrelser. Imidlertid har 78 % av barn med ADHD en eller flere komorbide tilstander. Det er blant annet 75 ganger større risiko for å ha atferdsforstyrrelse hvis man har ADHD (oddsratio 75).

Gutter rammes hyppigere enn jenter. Også her varierer tallene, men det anslås et forhold på fire til en. Kjønnforskjellen reduseres med økende alder. Omtrent to tredjedeler har vedvarende symptomer inn i voksen alder. Symptombildet endres. Konsentrasjonsproblemene består mens de andre kjernesymptomene avtar. Mange vil med økende alder ikke lenger fylle alle kriteriene for diagnosen. Man antar at flere unge jenter på samme måte som de voksne plages mest med konsentrasjonsproblemer. Disse vil heller ikke oppfylle de strenge ADHD-kriteriene. Dette kan kanskje forklare noe av kjønnforskjellen (14).

Årsaker:

En metaanalyse på tvilling- og adopsjonsstudier kommer frem til en arvefaktor på mellom 0,6 og 0,8 med avvik i gener for binding eller transport av dopamin. Også komplikasjoner i svangerskap, som for eksempel bruk av alkohol, og komplikasjoner under fødsel, øker risikoen for ADHD. Mindre sammenheng finnes med psykososiale faktorer og sosioøkonomisk status enn for mange andre psykiatriske lidelser hos barn. Slike forhold kan imidlertid medvirke til å forverre tilstanden (5;14).

MTA-gruppen fremmer følgende syn: Arvelighet er i stor grad avhengig av miljøfaktorer som påvirker total varians. Høy arvelighet utelukker ikke store miljøeffekter. MTA-gruppen gjorde en analyse hvor de sammenliknet biologiske og ikke-biologiske foreldre til MTA-deltakerene med tanke på ADHD-symptomer. Overraskende viste det seg at det ikke var signifikant forskjell mellom biologiske og ikke-biologiske foreldre i ADHD-skåre. Dette fikk MTA-gruppen til å understreke viktigheten av sosial læring som komponent i uttrykk av ADHD karakteristika for barn og deres foreldre (15).

Forskerne i MTA-gruppen antok på bakgrunn av tidligere studier at følgende prediktorer ville gi dårlig utfall uavhengig av initial behandlingsgruppe: alvorlig ADHD, adferdsproblemer,

lav maternell utdannelse og bruk av sosial stønad (oversatt fra det amerikanske uttrykket ”public assistance” etter oppslag i google). Videre ble det foreslått disse moderatorene for varierende effekt av de ulike behandlingsalternativene: depressive symptomer hos foreldre, lav IQ hos barnet, komorbid angstlidelse, kjønn og tidligere medikamentbruk (11)
Flere av studiene MTA-gruppen har publisert vektlegger disse moderatorene.

Hjelpsøking:

De fleste med ADHD har vært i kontakt med skolepsykolog, spesialundervisning og spesialisthelsetjenesten. ADHD-gruppen er de som oftest søkte hjelp av alle med psykiatriske lidelser (5).

Utredning og diagnostisering:

Målet med utredning er å komme frem til diagnosen og tilleggsdiagnoser og kartlegge funksjonsområder der det trengs å settes inn ekstra tiltak. Det finnes en rekke ulike verktøy som kliniske diagnostiske intervjuer, spørreskjemaer til pasienter, foreldre eller lærere, psykologisk/ nevropsykologisk testing og medisinsk undersøkelse (14). Følgende utredningsskjemaer anbefales i den norske veilederen i diagnostikk og behandling av ADHD:

- Russel Barkleys skjemaer for skole og foreldre (University of Massachusetts Medical Center) (14).
- Skjema for selvvurdering for de over 12 år (University of Massachusetts Medical Center) (14).
- SNAP IV (The Swanson, Nolan and Pelham-IV Questionnaire (Swanson 1992)) Dette skjemaet inneholder 90 spørsmål, hvor 30 handler om ADHD og opositional defiant disorder (ODD) (14).

Behandling:

- Informasjon. Informasjon om diagnosen i form av personlig informasjon og brosjyrer. Problemsituasjoner bør identifiseres og mestringsstrategier læres. Ros og positiv tilbakemelding og enkle og tydelige instruksjoner har ofte vist seg å fungere.

- Medikamenter. Mest brukt er metylfenidat. Deretter benyttes amfetaminpreparater. Disse brukes der effekten av metylfenidat ikke er tilfredsstillende. Medisinene virker på kjernesymptomene. 65 – 75 % barn og ungdom har god effekt. Det er vist dårligere virkning hos førskolebarn og voksne. For voksne kan den dårlige effekten kanskje forklares med for

lav dose. Nytt i Norge fra april 2005 er atomoksetin, en noradrenalinreopptakshemmer. Andre preparater som benyttes, men i liten utstrekning, er trisykliske antidepressiva, klonidin og antipsykotika (14).

Medisinering reduserer negativ og ukontrollert oppførsel, men har liten innvirkning på positiv oppførsel. Psykologiske intervensjoner er i tillegg nødvendig (6).

I følge dagens retningslinjer i Norge skal medikamentbehandlingen følges opp med vurdering av virkninger og bivirkninger hvert halvår. Det skal gjøres medisinsk undersøkelse med måling av blodtrykk, puls, høyde og vekt (14).

-Behandlingstiltak rettet mot hjem og skole.

Parent Management Training (PMT) er en modell for opplæring av foreldre i positiv oppmerksomhet/ ros, tegnøkonomi og grensesetting. Adferdsmodifisering i klasserommet blir også benyttet. Webster-Stratton-programmet (2*) bruker ros / oppmuntring og opplæring i hvordan man leker med barnet og takling av adferdsproblemer. Multisystemisk terapi består av medikamenter, fritidsaktiviteter, familieterapi, PMT, skoletiltak og støtteterapi. Denne tilnærmingen benyttes hos de hardest rammede. Andre alternativer er familieterapi og individuell psykoterapi. Det forsøkes også med ulike dietter og metoder for å trene arbeidsminne.

I Norge bør alle med ADHD få utarbeidet en individuell plan (14).

Kostnader:

ADHD representerer et omfattende helseproblem med store samfunnskostnader. Ingen eller feil behandling kan få økonomiske konsekvenser i form av kriminalitet, ulykker, psykiatriske problemer i voksenalder og stoffmisbruk. Studier har funnet kostnader på over 40 % mer for barn med ADHD enn for barn med astma, som har omtrent lik prevalens som ADHD (8).

Langtidsprognose:

Det estimeres at 70 % fortsatt har diagnostiserbart syndrom i ungdomsårene.

Det estimeres også at 2/3 av ungdommer med hyperaktivitet har alvorlige disiplinproblemer på skolen, med økt mengde utvisning, og videre med kronisk dårlig selvbylde.

Unge voksne har signifikant høyere nivå av impulsivitet, rastløshet, ikke-medisinsk

medikamentbruk, rettslige kjennelser, fengsling og personlighetsforstyrrelse.

Ca 50% fortsetter å ha psykisk sykdom, inkludert Attention Deficit Disorder (ADD), antisosial lidelse og narkotikamisbruk (13). Det er korrelasjon mellom alvorlighetsgrad, adferdsforstyrrelser og prognose (14).

I det følgende beskriver vi metodene som ble benyttet i National Institute of Mental Health (NIMH) MTA-studien for å forenkle forståelsen av vår presentasjon av resultatene:

579 barn, som fylte kriteriene for ADHD kombinert type, med eller uten komorbiditet, deltok i et sammenlignende behandlingsstudium av fjorten måneders varighet. Følgende ikke-ADHD-områder ble også undersøkt: opposisjonelle og aggressive symptomer, internaliserende symptomer, relasjoner mellom foreldre og barn, sosiale ferdigheter basert på lærerens oppfatning og leseferdigheter. Barna var i aldersgruppen 7,0 til 9,9 år og var fra 6 ulike geografiske områder i USA. Deltakerne ble delt i fire grupper. Tre av gruppene fikk intensiv MTA-behandling av ulik type mens en gruppe fikk standardbehandling i nærområdet. Gruppene ble randomisert tilfeldig i parallelldesign med hensyn på kjønn, etnisitet og foreldrenes utdanningsnivå. (18).

I den diagnostiske prosessen ble det brukt DSM-IV, Diagnostic Interview Schedule for Children (DISC), foreldrerapporter. Barn som lå like oppunder inklusjonskriteriene i DISC, foreldrerapporter, ble inkludert dersom barnets lærer identifiserte minst 2 ADHD-symptomer (18).

DISC er et epidemiologisk standardisert og strukturert spørreskjema som ikke-klinikere kan bruke for å diagnostisere psykiatrisk sykdom etter DSM-III., DSM-IV og ICD-10.

Spørsmålene besvares som regel av både barn og foreldre. Svaralternativene er begrenset til ”ja”, ”nei” og ”noen ganger”, ”litt”. Intervjuet har svært få åpne spørsmål (3*).

Følgende instrumenter ble brukt til innhenting av data etter 14, 24 og 36 måneder:

1. Parent and teacher rated 18 ADHD symptom SNAP (4*).
2. Parent and teacher rated ODD symptom SNAP (4*).

3. Wechsler Individual achievement testing academical skills (5*).
4. Parent and teacher rated total sosial skills and internalizing symptoms from The Sosial Skills rating system (SSRS) (6*).

I 24-måneders oppfølgingsstudien brukte de i tillegg følgende metoder:

5. A “negative/ineffective discipline” factor.
6. Bruk av behandlingstjenester (medisinering, lege- eller terapeutkontakt, spesialundervisning i skolen) i løpet av 14-24-månedersperioden.

I 36 måneder oppfølgingsstudien introduserte forfatterne i tillegg dette instrumentet:

7. Overall functional impairment, Columbia impairment scale (7*).

SNAP IV er et skåringsverktøy for ADHD. Skjemaet består av 90 spørsmål som besvares av foreldre og lærer. Svaralternativene er ”ikke i det hele tatt”, ”bare litt”, ”ganske mye”, ”svært mye” (4*).

MTA-deltakerene ble randomisert i 4 grupper:

(Gjennomgående i oppgaven benyttes betegnelsene beh, medmgt, comb og cc når disse gruppene omtales.)

- Adferdsterapi: (Beh) Antall (N) = 144

Dette inkluderte integrert terapi for barnet, foreldreveiledning og tiltak i skolen. Mer detaljert innebar dette foreldretreningsgrupper, enkeltkonsultasjoner mellom forelder og lærer, barna deltok i et intensivt sommeropplegg over 8 uker, og i 12 uker ble det utført klasseromstrening og hjelp med profesjonell behandler. Programmet ble gradvis redusert i intensitet og var helt avsluttet ved 14 måneder. Spesielt etter 9 måneder ble kontakten med terapeut trappet ned. Vedlikeholdsstrategier med opplæring av foreldre i adferdsterapimetoder var i bruk hele perioden, spesielt mellom 7. og 11. måned.

Hovedmålet var å lære foreldre i samarbeid med lærere å fortsette med adferdsterapistrategier og bruk av daglig rapportkort i hjemmet. Dette innebar at foreldre ble lært opp av sommerskolelærere fra MTA om samarbeid med skolen og konsultasjoner med terapeut, lærer og barn (18).

- Medisinering: (MedMgt) N = 144

De startet opp med en titreringsfase som endte opp i optimal dose medylfenidat. Dersom effekten ikke var tilfredsstillende ble annet medikament benyttet (18).

Medisineringen ble gitt 3x daglig. Det var en månedlig visitt hos terapeuten hvor terapeuten på forhånd hadde en telefonsamtale med barnets lærer (21).

- Kombinert behandling: (Comb) N = 145

Strategien innebar integrert behandling med medisinering og adferdsterapi i et eget program evaluert av lærer og medisineringsansvarlig i samarbeid. Det ble utarbeidet standardiserte retningslinjer for evt justering i behandling. Atferdsterapien var lik den som er beskrevet tidligere.

Andelen som gikk på de ulike medikamentene var lik i medisineringsgruppen og i den kombinerte gruppen (18).

- Standardbehandling: (CC) N = 146

Barna mottok den vanlige tilgjengelige behandling i nærområdet, medikamenter og/eller psykoterapi (altså Treatment as usual) (18).

Etter 14 måneder ble gruppene oppløst, og hver familie valgte selv hva slags behandling de ønsket videre etter dette. Det betyr at resultatene i studiene etter 24 måneder og 36 måneder er noe mer uklare med tanke på effekt av de ulike behandlingene.

Etterlevelsen i studien var svært god (over 90%) ved 14, 24 og 36 måneders studiene (18) (7;20).

FØLGENDE SPØRSMÅL ER FORSØKT BESVART I MTA:

1. Hva er langtidseffekten av intensiv og strukturert medikamentell behandling?
2. Er det tilleggseffekt av atferdsterapi kombinert med intensiv og strukturert medikamentell behandling?
3. Er atferdsterapi bedre enn standardbehandling?

Metode:

Vi starter prosessen med å lese om ADHD i lærebøker. Vi leste kapittelet om "Syndromes of hyperactivity and attention deficit" i Rutter's lærebok i barne- ungdomspsykiatri fra 2002, og vi leste om "Attention-deficit hyperkinetic disorder in childhood and adolescence" i New

Oxford textbook of psychiatry. Vi gjorde søk på ADHD og behandling i pubmed, ovid og cochrane før vi kom over en artikkel som omhandlet resultatene av MTA-studien; "Findings from the NIMH Multimodal Treatment Study of ADHD: Implications and applications for primary care providers". Denne artikkelen belyste mange av spørsmålene vi ønsket å arbeide med i vår oppgave. Vi møtte vår veileder, Professor Berit Grøholt, og diskuterte videre plan for søk etter materiale til oppgaven. Vi konkluderte med at vi skulle ta for oss funnene i MTA-studien, og sammenligne med den Norske veileder for diagnostikk og behandling av ADHD.

Artiklene vi legger til grunn for oppgaven fant vi ved følgende søk i PubMed:

(((ADHD OR hyperkinetic disorder) AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))) AND (((Multimodal treatment study OR MTA-study) AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))) AND (((The national institute of mental health OR NIMH) AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))) AND ((Humans[Mesh]) AND (English[lang] OR Danish[lang] OR Norwegian[lang] OR Swedish[lang])) AND ((infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH])))

Søket ga 61 artikler og 11 reviews. Videre gikk vi gjennom abstractene og vurderte hvilke artikler som skulle inkluderes i vår litteraturstudie basert på følgende kriterier:

1. Kun artikler skrevet av gruppen som har arbeidet med MTA-studien ble inkludert.
2. Studier som tok for seg kun medikamentell behandling eller kun atferdsterapi ble ekskludert.
3. Studier som tok for seg spesifikke undergrupper av komorbiditet ble ekskludert.
4. Studier som tok for seg utvikling av verktøy og metoder for gjennomføring av MTA-studien ble ekskludert med ett unntak; "NIMH collaborative multisite multimodal treatment study of children With ADHD: Background and rationale".
5. Studier med hovedvekt på etnisitet ble ekskludert.

Grunnen til at vi ikke tok med alle studiene MTA-gruppen har publisert, er at det ble et for omfattende materiale. Vi prioriterte å studere grundig hver artikkel vi leste.

Etter utvelgelsen med disse kriteriene lagt til grunn, sto vi igjen med 16 artikler. I tillegg fikk vi tilsendt fra vår veileder:

Sosial og helsedirektoratets "Veileder i diagnostikk og behandling av AD/HD"

Heiervang: "Psychiatric disorders in Norwegian 8- to 10-year-olds: An epidemiological survey of prevalence, Risk factors, and Service use."

Dave Coghills forelesning: "Discussion of MTA findings"

Der de i MTA-artiklene har referert til andre artikler, har vi valgt å sette MTA-artikkelen som kilde.

Når vi underveis kom over ord og uttrykk vi ikke var kjent med, "googlet" vi disse. Et uttrykk var vi spesielt interessert i å få en presis oversettelse av. Derfor spurte vi Per Egil Hegge om betydningen av "public assistance" pr mail.

De sentrale artiklene leste vi begge to. Vi la mest vekt på hovedstudien som tok for seg resultatene ved endte 14 måneders behandling, 24 måneders oppfølgingsstudien og 36 måneders oppfølgingsstudien.

Resultater:

MTA-gruppen forsøker gjennom studien å besvare følgende spørsmål ved 14 måneder, 24 måneder og 36 måneder:

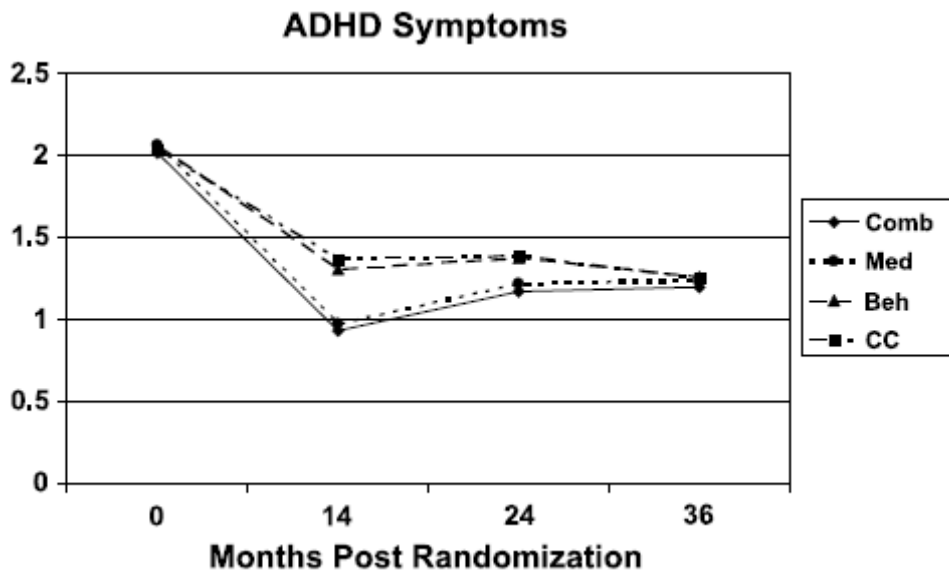
1. Er det forskjell i prognosen mellom gruppene som ble eksponert for den intensive MTA medisineringsen (Comb og MedMgt) og de som ikke ble eksponert for dette (Beh og CC)? (The MTA medication algorithm effect)
2. Er det tilleggs effekt av comb over MedMgt? (The multimodality superiority effect)
3. Kommer Beh-gruppen bedre ut enn CC-gruppen? (The behavioural substitution effect)

Resultatene oppgis i ADHD-symptomer og ikke-ADHD-symptomer. Ikke-ADHD områdene er som tidligere nevnt:

- opposisjonelle og aggressive symptomer,
- internaliserende symptomer,
- relasjon mellom foreldre og barn
- sosiale ferdigheter basert på lærerens oppfatning
- leseferdigheter

Alle fire behandlingene førte til symptombedring av ADHD-symptomer fra utgangspunktet.

Utviklingen fra start til 36 måneder sees i følgende figur:



(7)

Resultater fra 14.måneder studien:

1) Comb og MedMgt hadde statistisk signifikant bedre effekt enn cc og beh på ADHD symptomer. For ikke-ADHD symptomene opposisjonelle/ aggressive symptomer, internaliserende symptomer og leseferdigheter kom comb-gruppen heldigere ut enn beh-gruppen, men dette var ikke statistisk signifikant. (18).

2) Det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom medmgt og comb.

Dog kom comb bedre ut enn medmgt på ikke-ADHD-områdene. Medmgt var statistisk signifikant bedre enn cc på kun ett ikke-ADHD domene. Comb var statistisk signifikant bedre enn cc på alle 5 ikke-ADHD domenene. Comb var altså ikke signifikant bedre enn medmgt når det gjaldt ADHD-symptomer, men kan tenkes å ha fordeler på ikke-ADHD-symptomene i forhold til medmgt-gruppen (18).

I en sekundær post hoc analyse av resultatene i 14 måneder studien, benyttet forfatterne en summering av de 19 valgte endepunktene i originalstudien. Dette ble gjort for å få frem om det var klinisk relevante effektforskjeller, selv om det ikke forelå statistisk signifikante forskjeller mellom Comb og Medmgt. Denne studien viser klinisk signifikant forskjell mellom Comb-gruppen og de andre gruppene, også mellom Comb og MedMgt. Forfatterne fant fortsatt liten forskjell mellom Beh og CC. Det ble også vist at både MedMgt og Comb vil gi en klinisk bedre effekt enn beh og cc, og som vist i hovedstudien etter 14 måneder var denne effektforskjellen også statistisk signifikant. Videre responderer ca 60 % bedre på Comb

enn på MedMgt, hvilket betyr at mange som ikke responderer på MedMgt vil respondere på Comb (2;18).

En annen sekundær analyse viser at dersom man begynner å benytte medikamentell behandling på samme måte som det ble gjort i MTA-studien, vil antall barn som behandles med suksess doubles. Ytterligere 12 % flere vil få eksellent behandlingsrespons dersom man benytter comb-strategien. Eksellent behandlingsrespons er her definert som en SNAP-skåre under 1 (17).

3) Beh skilte seg ikke signifikant fra cc på symptombedring av ADHD kjernesymptomene. Her er det viktig å merke seg at to tredjedeler av cc-gruppen mottok medisiner i 14-månedersperioden (18). I forhold til komorbid angst var Beh, comb og Medmgt overlegne CC, og det var ikke statistisk signifikant forskjell mellom Beh og de to andre MTA-metodene. Dvs at atferdsterapi viste uventet stor fordel for barn med ADHD og angst sammenliknet med barn uten denne komorbiditeten. Resultatene indikerer også at comb gir relativt større bedring enn Medmgt for gruppen som har angst (12;19).

Ved 14 måneder fikk barna fortsatt full medisiner, og man så i tillegg en tendens til doseøkning i løpet av hele perioden. Kontakten mellom atferdsterapeut og familien ble avsluttet ved 9 måneder. Analysene ble altså foretatt da medisiner var på sitt mest og adferdsterapien på sitt minst intense. Men man fant de samme behandlingseffektresultatene ved 9 måneder og 14 måneder. Alle MTA-gruppene viste en lineær signifikant forbedring fra utgangspunktet til 14 måneder.

Hypotesen om at studien ved 9 måneder ville vise bedre effekt av atferdsterapi, både i beh og comb, enn ved 14 måneder, ble forkastet. Det ble ikke vist effekt av beh som lå nærmere effekten av medmgt, og comb viste ikke ytterligere bedring i forhold til medmgt ved 9 måneder (1).

Resultater fra 24-måneders oppfølgingsstudien:

Alle behandlingsgruppene kom signifikant bedre ut enn ved studiestart for ADHD- og ODD-symptomer, men ikke for akademisk oppnåelse, sosiale ferdigheter eller negativ / ineffektiv disiplin (20). I oppfølgingsperioden mellom 14 og 24 måneder oppsto det en økning av ADHD-symptomer i alle gruppene. Symptomøkningen var størst i comb og medmgt gruppen, og mindre i beh og cc (21).

1. MTA-medisineringsstrategien (comb og medmgt) kom fremdeles signifikant bedre ut enn beh og cc, men med under halvparten av effekten ved 14 måneder. Dette gjaldt ADHD- og ODD-symptomer. Man fant ikke forskjeller mellom gruppene på disse ikke-ADHD-symptomene.

Ulik medikamentbruk kan forklare noe av forskjellen mellom comb/medmgt og beh/cc, men korrigert for dette er det fortsatt statistisk signifikant bedre effekt av comb/medmgt enn beh/cc for ADHD symptomer, og nært signifikant for ODD symptomer (20).

2. Nye fordeler ved comb i forhold til medmgt ble ikke funnet. Ikke-signifikante bedre utfall av comb enn medmgt på ikke-ADHD-områder ble funnet i tråd med funn i hovedstudien (20).

3. Det ble ikke funnet signifikante forskjeller mellom Beh- og CC- gruppene (20).

Da deltakerne i studien ikke lenger var bundet til behandlingen de ble randomisert til, ga ikke analysene som benyttet gruppene beh, medmgt, comb og cc, det fulle bildet. Derfor utførte MTA-gruppen en studie basert på data fra 24 måneder, men hvor man så hvordan det gikk med deltakerene basert på medisinbruk de første 14 og de siste 10 månedene. Gruppen som brukte medikamenter i begge periodene (med/med) og gruppen som ikke brukte medikamenter i noen av periodene (nomed/nomed) viste en liten økning av symptomer mellom 14 og 24 måneder. Gruppen som brukte medikamenter i første periode, men ikke brukte medikamenter i andre periode (med/nomed) viste stor forverring av ADHD-symptomer. Gruppen som begynte på medikamenter etter 14 måneder (nomed/med) viste bedring av ADHD-symptomer (21).

I tillegg ønsket forfatterene å belyse følgende problemstillinger:

a) Er det gruppeforskjeller i hvem som etter 14-24 måneder velger behandlingstjenester i form av medisinering, terapi eller spesialundervisning (20)?

b) Kan evt forskjeller mellom comb og medmgt helt eller delvis forklares med selvvalgt medisineri i løpet av 14-24 månedersperioden (20)?

Resultatene ga følgende svar:

a) Totalt i intervallet 14-24 måneder tok 85-86 % i comb- og medmgt medikamenter, 44 % i beh og 69 % i CC. Det var kun ved medisineri de fant statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene i valg av behandlingsform. Antall som tok medisiner i oppfølgingsperioden minket i comb og medmgt og økte i beh og cc. (20).

b) Det er ikke statistisk signifikante forskjeller mellom comb- og medmgt-gruppen. Ved 24 måneder hadde 48% i comb-gruppen og 32% i medmgt < 1 på SNAP, hvilket i artikkelen var definert som normalisering i forhold til ADHD-symptomer. Dette oppnådde comb-gruppen med en gjennomsnittlig medisindose på 30,4. Medmgt-gruppen hadde i snitt en dosering på 37,5. Det var like mange i begge gruppene som brukte medisiner. Ut ifra dette kan man si at evt forskjeller mellom comb og medmgt nok ikke kan forklares av selvvalgt medisineri (20).

Resultatene i 36 måneders oppfølgingsstudien var:

1. Det er ikke lenger signifikant forskjell mellom MedMgt og comb over beh og cc når det gjelder ADHD og ODD symptomer. Alle gruppene viste nivåer over utgangspunktet på alle de fem effektmålene.

2. og 3. Det var ingen signifikante forskjeller mellom behandlingsgruppene etter 36 måneder.

I tillegg ønsket forfatterne å belyse disse problemstillingene:

- a) Er det sammenheng mellom langsiktig ADHD-prognose og persisterende medisinerings?
- b) Er det følgende faktorer (initial alvorlighetsgrad, kjønn, komorbiditet, psykopatologi hos foreldre, sosioøkonomisk status) som avgjør om de blir i den opprinnelige gruppen, eller endrer behandlingsstrategi etter 14 måneder?
- c) Hvilke initiale faktorer avgjør hvem som hadde god effekt av den intensive behandlingen og oppfølgingen og hvem som ikke hadde effekt?
- d) Sammenligning mellom gruppene med hensyn på kjernesymptomene i forhold til de originale gruppene og postrandomiseringsfaktorer (medisinering).

Resultatene ga følgende svar

a)

Forfatterne bruker en dikotom modell for vurdering av medikamentbruk. Høyt medikamentbruk defineres som bruk over 50% av dagene.

Det var ikke-signifikant effekt av medikamentbruk for den totale 0-36 mnd perioden.

Det var signifikant medikamenteffekt ved 0-14 mnd og 0-24 mnd. Effekten ble halvvvert fra 14 til 24 måneder. Medikamentbruk mellom 24 og 36 måneder var en signifikant markør for forverring. De som brukte medikamenter hadde økt symptomatologi i perioden. Dvs at ved 36 måneder var bruk av medisiner inverst korrelert med ADHD-prognosen (7).

b)

Det var ingen signifikant sammenheng mellom effekt av behandling i de ulike gruppene og komorbiditet, kjønn, familiens bruk av offentlig assistanse, leseferdigheter eller bruk av spesialundervisning. Det ble imidlertid funnet en generell reduksjon i komorbiditet over tid. Etter tre år kunne man ikke lenger finne forskjell i effekt av de ulike behandlingsstrategiene på komorbiditet. Dette funnet er relevant i forhold til tidligere funn av bedre effekt av

behandlingsstrategier som inkluderer atferdsterapi (comb og beh) ved ADHD og angst i kombinasjon (7).

c)

Gutter, det at familien mottar sosial stønad og uoppmerksomme foreldre ble funnet som negative prognostiske faktorer. Dvs at barn uten disse karakteristika hadde bedre behandlingsrespons (7).

d)

Høyt medikamentbruk gikk ned i MedMgt (71%) og Comb (71%), det forble likt i CC (62%) og økte for Beh (45%). Tross dette var forskjellen i rate og daglig dose signifikant også ved 36 mnd. Bruk av spesialundervisning viste ingen forskjell mellom gruppene (7).

En sekundæranalyse av resultatene i 36-månedersstudien tok bl.a. for seg en undergruppe studiedeltagere som hadde høyere fødselsvekt, høyere IQ, mindre alvorlige ADHD-symptomer og bedre sosiale ferdigheter enn de andre deltagerne ved utgangspunktet. Det var flere av disse deltagerne i comb og medmgt enn i beh og cc. Denne gruppen hadde også bedre effekt av comb og medmgt enn beh og cc. Dette kan igjen peke i retning av en positiv langtidseffekt av tidlig systematisk intensiv MTA- behandling. Selv om disse i utgangspunktet hadde mindre ADHD- symptomer, hadde halvparten initialt moderat til alvorlig ADHD (16).

MTA-gruppen har publisert en studie som sammenligner MTA-deltakerne og et tilfeldig utvalg barn fra de samme lokalområdene med tanke på sosialt uakseptabel atferd og eksperimentering med alkohol, tobakk og/eller rusmidler ved 24 og 36 måneder. En større andel av MTA-gruppen hadde sosialt uakseptabel oppførsel enn sammenligningsgruppen ved 24 og 36 måneder. Blant de uten sosialt uakseptabel oppførsel var det signifikant mer stoffbruk blant ADHD-barna enn sammenligningsgruppen ved begge tidspunktene. Under en tredjedel av ADHD-deltagerne hadde uakseptabel sosial oppførsel. Raten sank frem til 24 måneder for så å stige igjen. MTA- barna hadde altså signifikant høyere sosialt uakseptabel oppførsel og mer stoffbruk enn andre barn ved 36 måneder (10).

Sammenligning av comb, medgt, beh og cc viste bedre utfall i stoffbruk ved 24 måneder hos de som mottok MTAs adferdsterapi, dvs comb og beh (10).

Noen moderatorer bør nevnes:

1) I Comb og medmgt ble det identifisert at dersom det foreligger depresjon hos foreldrene og/eller alvorlig grad av ADHD, vil behandlingseffekten forverres i forhold til barna som ikke har disse moderatorene. Dersom det i tillegg foreligger IQ under normalområdet hos barnet, vil effekten reduseres ytterligere (11).

2) MTA-gruppen har undersøkt hvordan barna som deltok i studien ble oppfattet av de andre barna i klassen. Studien viste at ADHD-barna i alle gruppene var omtrent like lite populære blant sine klassekamerater etter 14 måneder som ved utgangspunktet. Comb og medmgt kom ikke signifikant bedre ut enn beh og cc (6).

”Den norske veilederen i diagnostikk og behandling av AD/HD” mangler kortfattede, klare retningslinjer, råd og strategier. Da vi ikke kunne trekke ut en essens det var naturlig å presentere som resultat av hva vi fant i veilederen, anmoder vi spesielt interesserte om å se dokumentet i sin helhet på følgende link;

http://www.shdir.no/vp/multimedia/archive/00019/IS-1244NY1_19017a.pdf.

Vi har valgt å kommentere veilederen underveis i diskusjonsdelen.

Diskusjon:

Med tanke på hvordan man bør formulere en veileder innenfor et fagfelt som barne- ungdomspsykiatri, mener vi at den enkelte fagutøvers frihet til å foreta vurderinger basert på klinisk skjønn og erfaring er viktig, og at en veileder dermed ikke bør være for dikterende og snever i sin tilnærming. Dog, når det dukker opp tungtveiende evidens for at en

fremgangsmåte har bedre effekt enn andre, mener vi at alle pasienter bør dra nytte av denne kunnskapen. Da MTA-studien er den største studien som er gjort på langtidsbehandling av ADHD, og resultatene i denne studien var så klare på at gruppene som mottok riktig dosert, intensiv medikamentell behandling hadde bedre effekt enn gruppene som ikke mottok denne behandlingen etter 14 måneder, mener vi at dette bør medføre en endring av retningslinjene hvor man legger inn et direktiv om at når ADHD er diagnostisert, skal medikamentell behandling med optimalt tilpasset dosering inngå i behandlingen i tilfeller hvor det er mulig.

Veilederen er en god bok om ADHD, men er vanskelig å bruke som en veileder da den inneholder få konkrete strategier. En rekke spørsmål gjenstår etter å ha lest den. Hvem bør behandles? Finnes det kriterier for hvem som bør medisineres? I hvilke tilfeller er det best å starte med adferdsterapi? Hos hvem bør disse evt kombineres?

14-måneder ut i forløpet av MTA-studien ble den initiale gruppeinndelingen oppløst og foreldrene fikk selv velge om og hva slags behandling de ønsket å fortsette med. Behandlingseffekten ble monitorert ved 24 og 36 måneder i to store oppfølgingsstudier. Dermed er resultatene etter 24 og 36 måneder vanskeligere å tolke med tanke på behandlingseffekt. Den klart større symptombedringen man så i gruppene som mottok intensiv og strukturert medikamentell behandling enn i gruppene som ikke mottok denne behandlingen ved 14 måneder, ble halvvvert ved 24 måneder og var ikke lenger signifikant ved 36 måneder. Noen hevder at reduksjon av intensitet i behandling etter 14 måneder medførte at effekten som oppsto ved uvanlig god behandling i de MTA-medierte behandlingsstrategiene, etter hvert ble uthvisket. Behandlingen barna mottok nærmet seg mer og mer standardbehandlingen i lokalmiljøet, som jo tilsvarer cc-gruppens behandling (3). Dette kan bety at man ved 24 og 36 måneder i økende grad forsket på effekten av standardbehandling av ADHD. Dermed er det behov for studier hvor MTA-liknende behandling varer over flere år. Man kan ut ifra dette argumentere for at resultatene etter 14 måneder bør vektas mest og viser den reelle effekten av MTA-behandlingene.

Ved 36 måneder viste alle gruppene signifikant bedring i forhold til utgangspunktet. Da man ikke hadde en ubehandlet kontrollgruppe, kan man spørre seg om alle behandlingene virket, men i ulike tidsrom (7)? Noen har også hevdet at MTA-studien viser at medisinering og atferdsterapi ikke har noen langtidseffekt (3). Vi mener at tolkningen om manglende effekt er

for bombastisk og feilaktig med tanke på hvor mange som viste betraktelig bedring i funksjon;

Man fant ved 36 måneder at i alle gruppene var det få som møtte kriteriene for ADHD, og det var ingen signifikante forskjeller. I en tabell kom det frem at i gruppen som mottok multimodal behandling (dvs adferdsterapi og moderert medikasjon) var det under 50% som møtte kriteriene for ADHD ved 36 måneder. I de tre andre gruppene var det litt over 50% som møtte ADHD-kriteriene. (7).

Basert på dette virker det fornuftig å vurdere om barnet fortsatt har diagnosen ADHD etter et par år med behandling. Det står ikke noe i den norske veilederen om anbefalinger om ny diagnostikk etter en viss tid.

En studie viser at de som er hardest rammet av ADHD i utgangspunktet vanskeligere nærmer seg normalen. De kan imidlertid vise god forbedring, men fortsatt befinne seg utenfor normalområdet. Dette understreker viktigheten av tidlig diagnostisering, før de alvorligste trekkene rekker å utvikle seg (11). I forelesningen til Dave Coghill trekker han frem en undersøkelse som viser at barn som møter kriteriene for hyperkinetisk disorder (HKD) har bedre effekt av medisiner og bedre effekt av kombinert behandling i forhold til kun medisiner enn barn med ADHD uten HKD (3).

Dette er ikke fremhevet av MTA-gruppen, og det kan være behov for ytterligere forskning på behandling av denne gruppen barn. Inntil ny forskning er på plass, kan man argumentere for at denne gruppen som er hardest rammet av ADHD bør få tilbud om multimodalbehandling.

I det følgende tar vi for oss noen av innvendingene mot MTA-studien:

1) Det presiseres i flere av MTA-gruppens publikasjoner at klinisk signifikans ikke nødvendigvis er det samme som statistisk signifikant. Det var små ikke-signifikante forskjeller mellom gruppene på en rekke områder. For eksempel kommer kombinert behandling bedre ut enn intensiv medisiner på syv ikke-ADHD-områder, uten at dette vises statistisk (18). En Post Hoc sekundær analyse av MTA studien benyttet en summering av utfallene. Denne studien viste signifikant forskjell mellom multimodal behandling og de andre gruppene. Dette resultatet kan komme av at summeringen bedre tar for seg atferd som er spesielt relevant for multimodal behandling, og at summeringen ga en mer ”reliabel skåre” med større statistisk kraft. Denne studien viste at det ikke er ”ett sant utfall” av en randomisert

kontrollert studie fordi ulike mål kan være sensitive for ulike behandlingsformer. MTA-gruppen konkluderer med at med de totale målene brukt i denne analysen, har multimodal behandling klinisk betydningsfull og statistisk signifikant fordel over atferdsterapi alene, medisinerer alene og standardbehandling (2). Da dette var en post hoc analyse, kan man ikke vektlegge funnet for mye, men vi mener det er viktig å understreke at multimodal behandling ga bedre effekt enn intensiv medisinerer, selv om dette ikke var statistisk signifikant.

2) Et ankepunkt ved MTA-studien er at den manglet en kontrollgruppe med barn som har ADHD, som ikke mottok noen form for behandling. MTA-gruppen begrunner dette valget i det etiske aspektet ved å ikke gi dokumentert effektiv behandling til en gruppe barn (15;18). Gjennom å sammenlikne med gruppen som mottok standardbehandling, har man fått frem hva som gir bedre effekt enn behandlingen de fleste barn med ADHD i USA mottar. Dermed mener vi at funnene i studien er relevante på tross av denne svakheten.

3) Det har blitt stilt spørsmål ved MTA-studiens kliniske relevans da intensiviteten og varigheten i MTAs behandlingsstrategier er så kompleks og ressurskrevende at det vanskelig kan la seg gjennomføre i realiteten (6).

MTA-gruppen analyserte kostnadene ved sine metoder, og kom fram til at for barn med ADHD, kombinert type, uten komorbide tilstander, var kostnad-nytteeffekten av medisinerer klart gunstigst. For dem med tillegg av enkelte komorbide tilstander viste den kombinerte strategien best kostnad-nytte effekt (8).

Mer effektive og lettere gjennomførbare behandlingsstrategier enn MTA-strategiene kan antagelig være hensiktsmessig i fremtidig langsiktig behandling av ADHD (20).

4) Noen har tolket MTA-studien dit hen at man kan konkludere med liten effekt av atferdsterapi i behandling av ADHD. Dette er en feilaktig konklusjon. Mer enn tre fjerdedeler av barna som mottok atferdsterapi holdt seg stabile og trengte ikke medikamenter. Man kan ut ifra resultatene konkludere med at adferdsterapi alene har effekt på lik linje med standard behandling av ADHD i USA.

Vi ser at det er fordeler ved multimodal behandling og har noen refleksjoner rundt denne behandlingsmetoden:

1) MTA-gruppen mener at resultatene etter 14 måneder viser at dersom man går ut ifra at atferdsintervensjon alltid må brukes som førstelinje ADHD-behandling, og at mulig større effekt av multimodal behandling skal avgjøres, ser multimodal behandling ut til å gi en stor grad av fordel over atferdsterapi alene (18). I den norske veilederen i diagnostikk og behandling av ADHD er ikke dette presisert. Veilederen gir få klare retningslinjer for hva man først skal forsøke av behandling. Basert på MTA-studiens solide dokumentasjon på bedre effekt av intensiv medisinerings eller kombinasjon av medisinerings og atferdsterapi (multimodal behandling), fremfor atferdsterapi alene, anser vi det som fornuftig å presisere i veilederen at fremgangsmåten bør inkludere medisinerings.

2) Vi ønsker å understreke at en klar fordel ved multimodal behandling fremfor medisinerings var at multimodalgruppen brukte lavere medikamentdose med noe bedre resultat enn medisineringsgruppen. Det er uklart hvilken betydning den lavere medikamentdosen har på lenger sikt. Generelt gjelder for de fleste medikamenter at bivirkningene er doserelatert (18).

3) Tidligere studier har funnet at barnas familieomgivelser er av betydning for behandlingsrespons. I multimodalgruppen behandles også foreldrene. Det kan forklare mindre effekt av medisinerings i familier hvor foreldre har symptomer på depresjon. Dette kan peke på viktigheten av å undersøke og behandle foreldrepsykopatologi som ledd i utredning og behandling av barna (11). Dette savner vi at den norske ADHD-veilederen tar stilling til.

4) Pasientene har behov for skreddersydd behandling, det finnes ikke en metode som passer alle. Barn med komorbiditet og fra familier med lite ressurser profiterer mer på multimodal behandling. Andre uidentifiserte personfaktorer gjenstår å avdekke.

Dette taler også for at andre ADHD-diagnoseundergrupper trenger andre behandlingsopplegg for optimal effekt. Som tidligere nevnt viste adferdsterapi uventet stor fordel for barn med ADHD og angst ved 14 måneder sammenliknet med barn uten denne komorbiditeten (19). Som nevnt i resultatdelen kunne man ikke lenger finne dette ved 36 måneder. Da var det to år siden adferdsterapien i regi av MTA ble avsluttet. Vi mener derfor at funnet ved 36 måneder må vektes mindre enn funnet ved 14 måneder og at adferdsterapi sannsynligvis har god effekt på angst i kombinasjon med ADHD.

Dette mener vi at er et godt argument for å presisere i den norske veilederen at grundig diagnostikk med tanke på komorbiditet er viktig, og at barn som har ADHD og angst

kombinert, bør behandles med en kombinasjon av medisiner og atferdsterapi (multimodal behandling).

Gruppen med komorbiditet generelt er som nevnt i innledningen nesten 80 %. Dette tydeliggjør ytterligere viktigheten av oppdateringer av disse retningslinjene.

5) Enkelte undergrupper med faktorer uavhengig av diagnosen, har bedre utbytte av multimodal behandling i forhold til kun medisiner enn andre. Dette gjelder dem med mild ADHD, normal eller høy IQ, etniske minoriteter og barn av ikke-deprimerte foreldre (1). Man kan tenke seg at det her er et ubenyttet potensiale hos i utgangspunktet ressurssterke barn og foreldre som er mottagelig for å gjøre endringer i hverdagen.

6) I en studie som tok for seg moderatorer og mediatorer, trodde man at kombinert behandling ville gi bedre effekt på barna som hadde komorbid ODD og/eller CD. Dette er en stor gruppe barn som har dårlig prognose. At man ikke kunne finne at multimodal behandling hadde signifikant bedre effekt enn de andre intervensjonene i denne gruppen er nevneverdig (19). Det mangler også klare retningslinjer for behandling av denne gruppen i den norske veilederen.

7) Et annet viktig aspekt å ta med i vurderingen når man skal se på retningslinjene for behandling av ADHD i Norge er at foreldrene var mer tilfreds med adferdsterapidelen, både i kombinasjon med medikamenter og kun adferdsterapi. Adferds- og familierapi kan hjelpe pasienten og familien å lære seg og identifisere stressorer og mestringsstrategier. Selv om medisiner har bedre effekt på kjernesymptomene, kan man tenke seg at slike strategier er heldige i et bredere perspektiv på lang sikt (18).

8) I familiene som mottok offentlig assistanse, oppga foreldrene i medisineringsgruppen en nedgang i nærhet og positiv interaksjon mellom foreldre og barn. Forfatterne presenterer en hypotese om at dette kan komme av at barnets bedrede atferd i en familie med lite økonomiske og sosiale ressurser, fører til at foreldrene ikke orker å bidra med positive interaksjoner og belønning (19). Igjen understrekes behovet kartlegging av de totale familieressursene når et barn får diagnosen ADHD og taler for en kombinert strategi for positive foreldre-barn interaksjoner.

Vi har også en del refleksjoner på bakgrunn av hva vi har lest om medisiner:

1) I 24 måneders-studien forklarte kontinuering av medisinerings delvis fordelene av behandlingseffekt i multimodal- og medisineringsgruppene. Forskerne foreslår en seleksjonshypotese som kan maskere medisinenes egentlige virkning, at de hardest rammede initialt velger medisinerings etter gruppeoppløsning. I en sekundærevaluering av 36-månedersstudien forkastes seleksjonshypotesen. Selvvalgt medisinerings etter gruppeoppløsningen forklarte ikke den dalende behandlingseffekten ved 36 måneder. Dette kan bety at mange ikke hadde effekt etter 2 år med medisinerings (7;16;20).

Dette anser vi som viktig med tanke på om det er forsvarlig praksis at barn blir stående på medisiner uten å regelmessig evaluere medikamentenes effekt i det enkelte tilfellet. Den norske veilederen tar ikke stilling til dette.

2) Noe å merke seg er at utfallet av MTA-studien kanskje kunne vært annerledes dersom endose depot stimulantia hadde vært tilgjengelig da studien ble startet. Det er dokumentert at depot-tablettene gir bedre etterlevelse og effektivitet (7).

I forhold til atferdsterapi ønsker vi å presisere:

1) MTA utdypet følgende i en tilleggsartikkel som svar på kritikk av 14 måneders studien: Adferdsterapi skilte seg ikke fra standardbehandling, men dette indikerer ikke at adferdsterapi var ineffektivt: "The absence of evidence is not the evidence of absence." 1) $\frac{3}{4}$ i adferdsterapigruppen klarte seg uten medisiner de 14 mnd studien pågikk. 2) utfallet i adferdsterapigruppen skilte seg ikke signifikant fra utfallet i gruppen som mottok standardbehandling selvom $\frac{2}{3}$ i standardgruppen brukte medikamenter. 3) Multimodalgruppen oppnådde effekten med signifikant 20% reduksjon i medikamentdose sammenliknet med medisineringsgruppen. Flere sekundære analyser viser stor effekt av adferdsterapi i bestemte undergrupper i bestemte settinger (15).

Ingen studier, og heller ikke MTA-studien, har tatt for seg evt fordeler av intensiv behandling utover 14 mnd. De gode resultatene av den intensive helhets-MTA-strategien kan indikere viktigheten av å fortsette lenger enn 14 måneder. Kanskje et noe mindre intensivt program

som stakk seg over et mye lenger tidsrom inn i tenårene hadde vist bedre langtidsresultater og prognose. Abikoff og kolleger fant ingen nedgang i medisinerings effekt mellom 14 og 24 mnd når medisineringsen fortsatt ble fulgt og nøye monitorert i 24 mnd, hvilket kan underbygge at tapt effekt kan komme av nedgang i oppfølging etter 14 mnd i MTA (7).

En studie tok for seg hvordan deltakerne i MTA ble oppfattet av klassekameratene. Man fant at barn vanskelig gjør seg opp en ny mening om dem de allerede har et negativt inntrykk av. Upopulære barn forblir mindre likt selv om de endrer seg til det bedre. Videre blir ADHD-barn stigmatisert av jevnaldrende. Det forventes dårlig oppførsel av ADHD-pasientene uavhengig av reell adferd (6).

Ut ifra dette kan man lure på om bytte av miljø i enkelte tilfeller kan være gunstig for et barn som har kommet uheldig ut sosialt. Dette kunne man kanskje med fordel sagt noe om i den norske veilederen for diagnostikk og behandling av ADHD.

Studier av ungdom har vist at hyperaktive og impulsive symptomer tenderer til å bli mindre, men uoppmerksomhetssymptomene tenderer til å persistere. Bl.a. Newhamstudien viser dette. Undersøkelse av 3215 gutter viste at det er reduksjon i hyperaktivitet fra 7 til 11-12 år (3). MTA viser mindre symptomer enn andre studier. Det er nødvendig med videre oppfølging for å se om dette er pga lavere alder enn i andre ungdomsstudier, eller faktisk bedre utfall (7). Langtidsprognosen ved ADHD er som nevnt i innledningen dårlig. Man vet foreløpig ikke langtidsprognosen til barna som deltok i MTA-studien. Det er behov for videre oppfølging og dokumentasjon. Dette kan bli avgjørende for videre tanker rundt behandling av ADHD.

Etter å ha satt oss inn i store deler av litteraturen publisert av MTA-gruppen mener vi at den norske veilederen i behandling og diagnostikk av ADHD bør vekte denne studien i større grad enn hva den nå har gjort.

Vi kan kun finne én MTA-referanse i ADHD-veilederens referanseliste, og det er tilleggspublikasjonen "Findings from the NIMH MTA-study of ADHD: Implications and applications for primary care providers." (9). Vi mener at MTA-studien er en milepæl i kunnskapen om behandling av ADHD, og at det er en alt for stor og viktig studie til at den ikke skal få direkte betydning for hvordan vi driver klinisk praksis på dette feltet i Norge. Vi ønsker oss en klarere presisering av hvordan spesialister i barne- ungdomspsykiatri skal legge opp behandlingen for det enkelte barn med ADHD basert på den nyeste, best dokumenterte kunnskapen vi på enhver tid besitter. I denne sammenhengen mener vi at man i

dag ikke kommer utenom at MTA-studien ligger i tet på dokumentasjon av behandlingseffekt på dette feltet i dag. I MTA-studien har det kommet frem at bestemte metoder er spesielt viktig når barnet har komorbide tilstander og ved enkelte andre tilleggsfaktorer som deprimerte foreldre. Vi håper at videre forskning gjør det klarere hvordan man best skal behandle homogene undergrupper av barn som har ADHD.

Begrensninger:

Vi har kun lest studier som er skrevet av MTA-gruppen. Det kan ha medført at vi har fått et noe ensidig syn på MTA-studien og betydningen av funnene i denne studien. Dessverre har vi ikke kapasitet til å sette oss inn i all litteratur som foreligger på området behandling av ADHD. Vi har heller ikke muligheten til å sette oss inn i alle artiklene som er publisert i forbindelse med MTA. Vi mener allikevel å ha fått en god oversikt over hovedlinjene av funn i MTA-studien. Vi oppfatter MTA som et godt stykke arbeid med tanke på studiekvalitet, studiedesign, resultatpresentasjon, osv.

Noen argumenterer for at studier som MTA-studien bør være hypotesegenererende, og at de ikke bør oppfattes som hypotesetestende (3). Vi mener at MTA-studien er en hypotesetestende studie og at funnene bør få betydning for klinisk praksis.

Internettadresser:

- 1* http://en.wikipedia.org/wiki/Public_assistance
- 2* http://www.mka.no/Webster_Stratton/webster_stratton.htm
- 3* http://chipts.ucla.edu/assessment/pdf/assessments/disc_for_the_web.pdf
- 4* <http://www.helsebiblioteket.no/Psykisk+helse/Barn+og+ungdom/Sk%C3%A5ringsverkt%C3%B8y>
- 5* http://alpha.fdu.edu/psychology/WIATII_descrp.htm
- 6* <http://www.concordspedpac.org/TypesTests.html#SSRS>
- 7* http://singerfamily.com/communitymeasurements/presentations/Singer_CIS_SSWR2007.pdf

1. Arnold LE, Chuang S, Davies M, Abikoff HB, Conners CK, Elliott GR, Greenhill LL, Hechtman L, Hinshaw SP, Hoza B, Jensen PS, Kraemer HC, Langworthy-Lam KS, March JS, Newcorn JH, Pelham WE, Severe JB, Swanson JM, Vitiello B, Wells KC, Wigal T (2004) Nine months of multicomponent behavioral treatment for ADHD and effectiveness of MTA fading procedures. *J Abnorm Child Psychol* 32:39-51
2. Conners CK, Epstein JN, March JS, Angold A, Wells KC, Klaric J, Swanson JM, Arnold LE, Abikoff HB, Elliott GR, Greenhill LL, Hechtman L, Hinshaw SP, Hoza B, Jensen PS, Kraemer HC, Newcorn JH, Pelham WE, Severe JB, Vitiello B, Wigal T (2001) Multimodal treatment of ADHD in the MTA: an alternative outcome analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40:159-167
3. Dave Coghill. Discussion of MTA-findings (AACAP meeting 2007). 2007.
Ref Type: Conference Proceeding
4. Folkehelseinstituttet. Resepterregisteret. Folkehelseinstituttet . 2008.
Ref Type: Report
5. Heiervang (2007) Psychiatric Disorders in Norwegian 8 – 10 year-olds: An epidemiological survey of prevalence, risk factors, and service use. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*
6. Hoza B, Gerdes AC, Mrug S, Hinshaw SP, Bukowski WM, Gold JA, Arnold LE, Abikoff HB, Conners CK, Elliott GR, Greenhill LL, Hechtman L, Jensen PS, Kraemer HC, March JS, Newcorn JH, Severe JB, Swanson JM, Vitiello B, Wells KC, Wigal T (2005) Peer-assessed outcomes in the multimodal treatment study of children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol* 34:74-86
7. Jensen PS, Arnold LE, Swanson JM, Vitiello B, Abikoff HB, Greenhill LL, Hechtman L, Hinshaw SP, Pelham WE, Wells KC, Conners CK, Elliott GR, Epstein JN, Hoza B, March JS, Molina BS, Newcorn JH, Severe JB, Wigal T, Gibbons RD, Hur K (2007) 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46:989-1002
8. Jensen PS, Garcia JA, Glied S, Crowe M, Foster M, Schlander M, Hinshaw S, Vitiello B, Arnold LE, Elliott G, Hechtman L, Newcorn JH, Pelham WE, Swanson J, Wells K (2005) Cost-effectiveness of ADHD treatments: findings from the multimodal treatment study of children with ADHD. *Am J Psychiatry* 162:1628-1636
9. Jensen PS, Hinshaw SP, Swanson JM, Greenhill LL, Conners CK, Arnold LE, Abikoff HB, Elliott G, Hechtman L, Hoza B, March JS, Newcorn JH, Severe JB, Vitiello B, Wells K, Wigal T (2001) Findings from the NIMH Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA): implications and applications for primary care providers. *J Dev Behav Pediatr* 22:60-73
10. Molina BS, Flory K, Hinshaw SP, Greiner AR, Arnold LE, Swanson JM, Hechtman L, Jensen PS, Vitiello B, Hoza B, Pelham WE, Elliott GR, Wells KC, Abikoff HB, Gibbons RD, Marcus S, Conners CK, Epstein JN, Greenhill LL, March JS, Newcorn JH, Severe JB, Wigal T (2007) Delinquent behavior and emerging substance use in the MTA at 36 months: prevalence, course, and treatment effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46:1028-1040
11. Owens EB, Hinshaw SP, Kraemer HC, Arnold LE, Abikoff HB, Cantwell DP, Conners CK, Elliott G, Greenhill LL, Hechtman L, Hoza B, Jensen PS, March JS, Newcorn JH, Pelham WE, Severe JB, Swanson JM, Vitiello B, Wells KC, Wigal T (2003) Which treatment for whom for ADHD? Moderators of treatment response in the MTA. *J Consult Clin Psychol* 71:540-552
12. Owens EB, Hinshaw SP, Kraemer HC, Arnold LE, Abikoff HB, Cantwell DP, Conners CK, Elliott G, Greenhill LL, Hechtman L, Hoza B, Jensen PS, March JS, Newcorn JH, Pelham WE, Severe JB, Swanson JM, Vitiello B, Wells KC, Wigal T (2003)

- Which treatment for whom for ADHD? Moderators of treatment response in the MTA. *J Consult Clin Psychol* 71:540-552
13. Richters JE, Arnold LE, Jensen PS, Abikoff H, Conners CK, Greenhill LL, Hechtman L, Hinshaw SP, Pelham WE, Swanson JM (1995) NIMH collaborative multisite multimodal treatment study of children with ADHD: I. Background and rationale. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34:987-1000
 14. Sosial- og helsedirektoratet. Veileder i diagnostikk og behandling av ADHD. 2005. Ref Type: Catalog
 15. Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B, Abikoff HB, Wells KC, Pelham WE, March JS, Hinshaw SP, Hoza B, Epstein JN, Elliott GR, Greenhill LL, Hechtman L, Jensen PS, Kraemer HC, Kotkin R, Molina B, Newcorn JH, Owens EB, Severe J, Hoagwood K, Simpson S, Wigal T, Hanley T (2002) Response to commentary on the multimodal treatment study of ADHD (MTA): mining the meaning of the MTA. *J Abnorm Child Psychol* 30:327-332
 16. Swanson JM, Hinshaw SP, Arnold LE, Gibbons RD, Marcus S, Hur K, Jensen PS, Vitiello B, Abikoff HB, Greenhill LL, Hechtman L, Pelham WE, Wells KC, Conners CK, March JS, Elliott GR, Epstein JN, Hoagwood K, Hoza B, Molina BS, Newcorn JH, Severe JB, Wigal T (2007) Secondary evaluations of MTA 36-month outcomes: propensity score and growth mixture model analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46:1003-1014
 17. Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP, Arnold LE, Conners CK, Abikoff HB, Clevenger W, Davies M, Elliott GR, Greenhill LL, Hechtman L, Hoza B, Jensen PS, March JS, Newcorn JH, Owens EB, Pelham WE, Schiller E, Severe JB, Simpson S, Vitiello B, Wells K, Wigal T, Wu M (2001) Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40:168-179
 18. The MTA Cooperative Group (1999) A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Archives of General Psychiatry* 56:1073-1086
 19. The MTA Cooperative Group (1999) Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: the Multimodal Treatment Study of children with Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry* 56:1088-1096
 20. The MTA Cooperative Group (2004) National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 113:754-761
 21. The MTA Cooperative Group (2004) National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics* 113:762-769